



| | |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Title | 造血器腫瘍とPI3-キナーゼ活性 |
| Author(s) | 北中, 明 |
| Citation | 癌と人. 2004, 31, p. 27-28 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/23732 |
| rights | |
| Note | |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

造血器腫瘍とPI3-キナーゼ活性

北 中 明*

細胞膜に存在するグリセロリン脂質は、単なる膜の構成成分ではなく、細胞内シグナル伝達経路においてシグナル分子として重要な役割を果たしています。その中でも、ホスファチジルイノシトールとそのリン酸化産物はシグナル伝達系における機能、重要性が広く認知されています。ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3-キナーゼ) は、細胞増殖因子などの細胞表面レセプターへの結合により活性を制御され、それらの因子の作用発現に関与する事が示されています。PI3-キナーゼは、3位に水酸基をもつホスファチジルイノシトールをリン酸化し、PI(3)P, PI(3, 4)P₂, PI(3, 4, 5)P₃を産生します。特にPI(3, 4, 5)P₃は、多くのシグナル分子内に存在するPH (pleckstrin homology) ドメインと結合し、セカンドメッセンジャーとしてこれらのシグナル分子の細胞内での局在、酵素活性の調節に深く関与しています。

PI3-キナーゼ、およびその下流に位置するAktは、アポトーシスの抑制や細胞周期の調節などを介して、さまざまな面で細胞の生存に必須な機能を担っています。また、細胞の増殖を促進する多くの条件下においてPI3-キナーゼ-Akt経路の活性化が報告されています。

我々は骨髄球系細胞を用い、エリスロポエチンによって誘起される赤芽球系分化におけるPI3-キナーゼの重要性、およびその活性化メカニズムを検討してきました。エリスロポエチン刺激後に細胞内でPI3-キナーゼの活性化が誘起されることは以前より報告されていましたが、その活性化にSrcチロシンキナーゼの活性が必須であることが明らかとなりました。さらに、急性骨髄性白血病患者より分離した白血病細胞を用いた検討からは、抗ホスホチロシン抗

体を用いた免疫沈降物のなかに存在するPI3-キナーゼ活性の程度が、白血病細胞の自律性増殖能に深く関わっていることが示唆されました。以上のように、我々の手によっても、骨髄球系細胞においてPI3-キナーゼの活性化が、細胞の分化、増殖に対して促進的に作用することが証明されています。

これに対し、主にリンパ系細胞を用いた我々および他の研究グループの検討から、一部のリンパ球表面レセプターの刺激に伴って生じる細胞増殖抑制、アポトーシス誘導のシグナル伝達にPI3-キナーゼが促進的に関わる可能性が示唆されています。我々は、抗CD38モノクローナル抗体による細胞表面CD38の架橋が、急性リンパ性白血病細胞ならびに急性骨髄性白血病細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することを見出しました。CD38の架橋後に誘起されるシグナル伝達経路の解析の結果、CD38分子の架橋刺激が細胞内の複数のチロシンキナーゼを活性化し、Cbl, CD19などのアダプター分子をチロシンリン酸化することが明らかとなりました。さらに、チロシンキナーゼ下流のPI3-キナーゼがCbl, CD19と結合し、活性化されることが示されました。この実験系にPI3-キナーゼの選択的阻害剤であるWortmannin, LY294002を使用すると、CD38の架橋による細胞増殖抑制、アポトーシス誘導は有意に阻害されました。このようなPI3-キナーゼ選択的阻害剤の作用は、一部の白血病細胞株のみにみられる現象ではなく、正常人骨髄より分離した未熟B細胞を使用した場合にも同様に認められ、この現象がB細胞において普遍的なものであることが判明しました。さらに我々は、CD38架橋刺激後の細胞内シグナル伝達機構解明のためヒトCD38高発現マウスpro-B細胞株を作製し、

ヒト未分化B細胞と同様の細胞内シグナル伝達系を再現することに成功しました。この再構成系を用いた検討からも、チロシンキナーゼおよびPI3-キナーゼが細胞増殖抑制シグナル伝達に関与していることが確認されました。

リンパ系腫瘍の治療成績は近年めざましく進歩していますが、一部の症例については、現在の治療理念では治癒を目指すことが困難であることも明らかとなってきています。PI3-キナーゼ活性化によるB細胞の増殖抑制、アポトーシス誘導メカニズムの詳細が明らかとなり、そのシグナル伝達系の制御が可能となった場合、難治性のリンパ系腫瘍に対する従来とは作用機序を異にする治療法の開発が期待されます。現時

点でも細胞内のPI3-キナーゼ活性を非特異的に上昇させることは、既知の細胞増殖因子による刺激などを利用することによって比較的容易に行えます。生体への直接の投与が困難な細胞増殖因子も、自家造血幹細胞移植時の残存腫瘍細胞除去を目的とした体外での細胞処理などへの利用は十分可能であると考えられることから、我々は近い将来の臨床応用を期待して研究を進めています。

最後になりましたが、(財)大阪癌研究会より平成14年度一般学術研究助成を賜りましたことを、心より感謝いたします。

*香川大学医学部・臨床検査医学
平成14年度一般学術研究助成金交付者